



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



REVISIÓN

¿Qué sabemos del origen del COVID-19 tres años después?



A. Zapatero Gaviria^{a,*} y R. Barba Martín^b

^a Servicio Medicina Interna, Hospital Universitario Fuenlabrada, Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio Medicina Interna, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España

Recibido el 14 de febrero de 2023; aceptado el 17 de febrero de 2023

Disponible en Internet el 9 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Origen COVID-19;
Instituto de Virología
de Wuhan

Resumen Han pasado más de tres años desde el primer caso de infección por un nuevo coronavirus (CoV) (SARS-CoV-2) en la ciudad de Wuhan (Hubei, China). En esta misma ciudad se fundó en 1956 el Instituto de Virología de Wuhan y en 2015 abrieron en este centro el primer laboratorio de bioseguridad de nivel 4 del país. La coincidencia de ciudad entre los primeros casos de infección y la sede del instituto de virología, sumados a la fallida identificación del ARN del virus a 100% en ninguno de los CoV aislados en murciélagos, junto con la falta de evidencia sobre el posible animal intermediario en la transmisión de contagio, hacen que en la actualidad surjan dudas sobre el origen real del SARS-CoV-2. En este artículo revisaremos dos teorías, el SARS-CoV-2 como origen zoonótico o como escape del laboratorio de alta bioseguridad en Wuhan.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
COVID-19;
COVID-19 origin;
Wuhan Institute of
Virology

What do we know about the origin of COVID-19 three years later?

Abstract More than three years have passed since the first case of a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) in the city of Wuhan (Hubei, China). The Wuhan Institute of Virology was founded in that city in 1956 and the country's first biosafety level 4 laboratory opened within that center in 2015. The coincidence that the first cases of infection emerged in the city where the virology institute's headquarters is located, the failure to 100% identify the virus' RNA in any of the coronaviruses isolated in bats, and the lack of evidence on a possible intermediate animal host in the contagion's transmission make it so that at present, there are doubts about the real origin of SARS-CoV-2. This article will review two theories: SARS-CoV-2 as a virus of zoonotic origin or as a leak from the high-level biosafety laboratory in Wuhan.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.zapatero@salud.madrid.org (A. Zapatero Gaviria).

Introducción

Los coronavirus (CoV) son un grupo grande de virus que infectan habitualmente el tracto respiratorio superior de humanos y que producen un cuadro clínico habitual de catarro, similar a la gripe, de aparición predominante en la época invernal. Se le atribuye el nombre «corona-virus» en referencia a los picos (*spikes*) que aparecen en su superficie (proyecciones de las proteínas de su cápsula), que adquieren un aspecto parecido a la corona solar¹.

Todos los CoV tienen origen zoonótico, es decir, contagian diferentes especies de animales, dando lugar a una infección respiratoria y también intestinal. Hay cuatro géneros de CoV: alfa, beta, gamma y delta. Alfa y beta infectan a mamíferos como los murciélagos, el ganado vacuno, los animales domésticos y los humanos. Las variantes gamma y delta infectan de manera más frecuente a las aves y otros mamíferos. La primera vez que se identificó el CoV como responsable de una infección respiratoria fue en 1937, afectando a aves de corral con un efecto devastador. En 1965 se evidenció que los CoV eran responsables de aproximadamente 15-30% de los cuadros de catarro común en humanos². Pero fue a principios de este siglo cuando se recibieron dos avisos de cuadros clínicos con mayor gravedad producidos por esta familia de virus.

El primer aviso relacionado con la sintomatología más grave de esta infección se dio en 2002 en la ciudad de Guangdong, zona sur de China. Esta infección se denominó SARS-CoV, haciendo referencia a las iniciales de SARS: síndrome de distrés respiratorio³, y dio lugar a cuadros clínicos muy graves, con una mortalidad en torno a 10%. Se infectaron unos 8.000 pacientes en 28 países diferentes; 10 años después, en 2012, surge otro brote pandémico en Oriente Medio, fundamentalmente en Arabia Saudí, que se denominó MERS-CoV, y afectó a alrededor de 2.500 personas⁴. Las siglas MERS corresponden al síndrome respiratorio de Oriente Medio, en inglés. Aproximadamente 35% de los pacientes notificados a la Organización Mundial de la Salud (OMS) fallecieron. En este último caso en Arabia Saudí se comprobó que aproximadamente 80% de los casos de infección en seres humanos fueron consecuencia de un contacto directo o indirecto con dromedarios o personas infectadas, siendo estos últimos trabajadores sanitarios en su mayor parte. En el caso del MERS era necesario un contacto estrecho y próximo con el infectado, a diferencia de lo que ocurrió posteriormente con el SARS-CoV-2. Estos dos CoV (SARS-CoV y MERS-CoV) son del género beta y genéticamente diferentes entre sí.

Noviembre de 2019

A finales de noviembre de 2019, cerca del mercado de Huanan, en Wuhan, provincia de Hubei (China) se describe el primer caso de neumonía por un nuevo CoV, también del género beta, que inicialmente fue designado 2019-nCoV por investigadores en China. El 11 de febrero de 2020 fue renombrado como SARS-CoV-2 y la enfermedad se denominó COVID-19.

Como hemos comentado previamente, todos los CoV que afectan al ser humano tienen su origen en diferentes animales, que a su vez pueden infectar a otros animales

domésticos y desde ahí contagiar a un humano. Esto se ha demostrado mediante la presencia de anticuerpos en dichos animales. En el caso del SARS-CoV, el murciélagos en herradura, familia *Rhinolophidae*⁵, se consideró huésped natural y principal reservorio. En el caso del MERS los dromedarios jugaron el papel de huésped principal.

Por tanto, la enfermedad del CoV (COVID-19) tiene una transmisión fácil y muy contagiosa desde animales hasta seres humanos por medio de aerosoles, sobre todo en personas que hayan estado próximas o hayan compartido espacios comunes, especialmente espacios cerrados o mal ventilados⁶.

Los estudios iniciales compararon el primer genoma del COVID-19 con el CoV del murciélagos y comprobaron una secuencia idéntica en 96,2%, porcentaje muy alto pero sin llegar a 100%⁷. Además, hasta la fecha no se ha señalado con claridad cuál pudo haber sido el animal intermediario. En los inicios se mantuvo como posible responsable al pangolín, de la familia Manidae, conocidos vulgarmente como pangolines. Estos mamíferos se encuentran en las zonas tropicales de Asia y África. Actualmente, no se ha podido demostrar, incluyendo diferentes estudios como la detección de anticuerpos, que esta especie haya podido ser el huésped intermediario⁸.

Laboratorio Nacional de Bioseguridad en el Parque Científico Zhengdian

En 1956 se fundó el Laboratorio de Microbiología de Wuhan bajo la Academia de Ciencias de China (CAS). En 1961 se convirtió en el Instituto de Microbiología de la zona sur de China y en 1962 pasó a llamarse Instituto de Microbiología de Wuhan. Posteriormente en 1970 se convirtió en el Instituto de Microbiología de Hubei cuando la Comisión de Ciencia y Tecnología de la provincia de Hubei se hizo cargo de la administración, pero ocho años después fue devuelto al CAS y pasó a llamarse Instituto de Virología de Wuhan. Asimismo, en 2015 se abrió en este instituto el primer laboratorio de bioseguridad de nivel 4 (el más alto existente) de China. Cabe destacar que solo existen 50 laboratorios con este nivel de seguridad en el mundo.

Más adelante, en febrero de 2020, el equipo dirigido por la profesora Shi Zhengli en este instituto fue el primero en identificar, analizar y nombrar la secuencia genética del nuevo CoV⁷. Esta coincidencia en la detección de los primeros casos y la presencia del laboratorio en la misma ciudad ha dado lugar a un número de autores escépticos del origen de la pandemia, señalando el verdadero origen como un «escape» dentro de las normas estrictas de seguridad que rigen estas instituciones.

¿En qué se basan estos autores? En primer lugar, el genoma viral no coincide a 100% con el CoV del murciélagos⁷ como hemos comentado previamente. Tampoco se ha identificado qué animal pudo haber sido el huésped intermediario y los laboratorios de nivel 4 suelen trabajar con patógenos peligrosos que no cuentan con vacunas ni tratamientos disponibles. Además, estos centros investigan animales como murciélagos y virus con potencial de futuras pandemias. Por último, en los laboratorios suele aplicarse una técnica de investigación que lleva tiempo preocupando a parte de la comunidad científica. Se trata de la ganancia de función⁹,

una técnica que consiste en modificar funciones mediante la genética inversa de un virus para estudiarlo a fondo.

La ganancia de función incrementa las habilidades del patógeno, así como su transmisibilidad, letalidad o habilidad para superar una respuesta inmune o vacunas y medicamentos y pueden crear nuevos patógenos, que no existen en la naturaleza, y que presentan un riesgo a la hora de generar nuevas enfermedades ya sea accidental o deliberadamente.

De hecho, en 2015 se publicaba un estudio en la revista *Nature*¹⁰ advirtiendo de una posible pandemia relacionada con los murciélagos. En la investigación participaba la anteriormente citada profesora Shi Zhengli, conocida por su trabajo de campo con murciélagos para predecir y prevenir nuevos brotes de CoV.

Este tipo de investigaciones, realizadas por grupos multinacionales de al menos 15 científicos, algunas llevadas a cabo en el Instituto de Virología de Wuhan, buscaban prevenir futuras pandemias, desarrollo de vacunas y servir de base para posibles tratamientos, pero generaron mucha polémica entre la comunidad científica, alertando del peligro de crear amenazas víricas. Por tanto, cabe la posibilidad de que estas investigaciones dieran lugar a una nueva versión del virus a partir de dos CoV diferentes, lo que se conoce como un virus quimera, y el resultado podría haber sido una versión más peligrosa del virus con alto potencial de riesgo¹⁰.

Para añadir más confusión, el *Wall Street Journal* publicó en mayo de 2021 un artículo donde se afirmaba que tres investigadores del Instituto de Virología de Wuhan habían enfermado en noviembre de 2019, con síntomas similares a los del COVID-19, poco antes de que estallara la pandemia. Lo que sembró de nuevo más dudas sobre la procedencia del mortífero virus. En ese mismo mes de mayo de 2021, 18 de los más reputados virólogos a nivel mundial solicitaron una «investigación pormenorizada» para determinar el posible origen artificial del CoV SARS-CoV-2. A través de una carta a la prestigiosa revista científica *Science*¹¹, pedían que se investigara su origen, pues no descartaban la casualidad afirmando: «Las teorías de la liberación accidental desde un laboratorio y de la propagación zoonótica siguen siendo viables». Entre los firmantes del documento destaca Ralph S. Baric, importante microbiólogo de la Universidad de Carolina del Norte. Asimismo, Baric había sido uno de los investigadores que había trabajado con la profesora Shi Zhengli anteriormente.

Igualmente, ya existen situaciones previas con incidentes de «escapes» de virus de laboratorio, incluso con el SARS-CoV en 2004, que dio lugar a una cadena de transmisión transitoria. Un caso más conocido fue el virus de Marburgo¹², ciudad de Alemania. Este virus produce una enfermedad hemorrágica similar al ébola y los casos se limitaron inicialmente a África. Pero en 1967, trabajadores del laboratorio de esta ciudad cercana a Frankfurt empezaron a encontrarse mal y tener problemas de coagulación en sangre. Prácticamente a la vez, en otro laboratorio de Belgrado (Serbia), empezaron a reportar los mismos síntomas. En total, 31 personas afectadas con una fiebre hemorrágica que terminó matando a siete de ellos. Los dos laboratorios, el de Marburg y el de Belgrado, tenían en común el trabajo con primates importados de Uganda y se pudo demostrar que los afectados habían entrado en contacto con fluidos corporales y tejidos de los animales. El virus fue bautizado como «enfermedad por el virus de Marburgo». Otro caso similar es el virus de

influenza A(H1N1), en el que se cree que otro laboratorio en 1977 podría haber tenido un «escape» trabajando para elaborar una vacuna¹³.

¿Qué pasó en Wuhan?

Hasta ahora, siguiendo el patrón habitual de las novelas, hemos hecho un planteamiento y explicado el nudo. Por tanto, solo nos queda el desenlace. No vamos a poder cerrar con una conclusión definitiva y hará falta más tiempo e investigación, si se puede, para aclarar de forma concluyente este asunto. Aun así, podemos aportar datos que ayuden a la elaboración de un futuro desenlace.

El 27 de diciembre de 2019 en el hospital *Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine* (HPHICWM) la Dra. Zhang Jixian, directora del área respiratoria y medicina intensiva, atendió a una pareja de ancianos que acudieron con fiebre y dificultad respiratoria. Objetivándose en la tomografía axial computarizada (TAC) de pulmón amplias zonas de neumonía bilateral, el doctor insistió en que el hijo de la pareja, que no tenía síntomas, se sometiera a una tomografía computarizada (TC). En ese momento se observaron las mismas lesiones inusuales. Los esposos y el hijo fueron el primer caso conocido y el único hasta entonces de transmisión grupal hasta la fecha del 26 de diciembre. No tenían ninguna conexión conocida con el mercado de Huanan, en Wuhan. Otro paciente con imágenes de TC similares, trabajador del mercado de Huanan, fue ingresado el 27 de diciembre. Zhang, preocupada por una nueva enfermedad viral probablemente infecciosa, informó de los cuatro casos a los funcionarios del hospital, quienes alertaron a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) del distrito de Jianghan ese mismo día. Durante el 28 y 29 de diciembre tres pacientes más, todos los cuales trabajaban en el mercado de Huanan, fueron admitidos y reconocidos con la misma enfermedad respiratoria desconocida.

Pero unos días antes, una situación similar tuvo lugar en el Hospital Central de Wuhan. El 18 de diciembre la Dra. Ai Fen, directora del Servicio de Urgencias, se encontró con un primer paciente con neumonía inexplicable, un hombre de 65 años que había enfermado el 13 o el 15 de diciembre. Sin que la Dra. Fen lo supiera en ese momento, el paciente era un repartidor en el mercado de Huanan. Una TC reveló neumonía en ambos pulmones y no respondió a los tratamientos habituales. De los primeros 19 casos, en 12 había una clara relación epidemiológica con el mercado de Huanan.

Uno de los científicos que ha profundizado más en el estudio de los primeros casos es el profesor Michael Worobey, canadiense biólogo evolutivo, profesor y director del departamento de Ecología y Biología Evolutiva de la Universidad de Arizona, que realizó varias publicaciones en revistas de impacto y de las cuales se destacan dos de ellas. La primera, *Investigate the origins of COVID-19* en *Science* en mayo de 2021¹¹. Este artículo ha sido descargado más de 5,7 millones de veces y citado en 2.650 artículos científicos, y otra posterior *Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan*¹⁴ en la misma revista siete meses después. En su investigación¹⁵, Worobey explicaba que la mayoría de los casos estaban agrupados en el centro de Wuhan, cerca de la orilla oeste del río Yangtze, con una alta densidad de casos

cerca y alrededor del mercado de Huanan. Utilizaron una estimación de densidad de Kernel (KDE) para reconstruir una función de nivel de probabilidad subyacente a partir de la cual se extrajeron las ubicaciones de las casas donde residían los casos. Este grupo de casos residía significativamente más cerca del mercado que los que trabajaban en él, lo que parecía indicar que habían estado expuestos al virus en el mercado o cerca de él. En el caso de los trabajadores del mercado, el riesgo de exposición era su lugar de trabajo y no sus lugares de residencia, que estaban más alejados que los casos no vinculados formalmente al mercado. Por ello, según Worobey, «la agrupación de los casos de COVID-19 en diciembre alrededor del mercado contrasta con el patrón de casos ampliamente dispersos en todo Wuhan a principios de enero hasta mediados de febrero de 2020».

En septiembre de 2021, cuando otros autores como Holmes et al. en la revista Cell estudiaron también la relación epidemiológica de los primeros casos, confirmaron esta relación con el mercado¹⁶ y no la encontraron con la ubicación geográfica del laboratorio del Instituto de Virología de Wuhan, el cual está situado al sur del río Yangtze y justo a la otra orilla de donde se encuentra el mercado de Huanan.

¿Estos hallazgos cierran la discusión con relación al origen del SARS-CoV-2?

No, como vemos, hay dos teorías que podrían coexistir o resolverse eligiendo una de ellas. Es un aspecto fundamental en salud pública poder definir las cadenas de transmisión y buscar el origen de ellas. Por lo que, por un lado, parece evidente que el origen de la transmisión tuvo lugar en el mercado de Huanan. Pero por otro, todavía existen tres preguntas fundamentales sin una respuesta definitiva. La primera, ¿de dónde partió el virus? la segunda, ¿cuál fue el animal intermediario? y la tercera ¿por qué no se ha reproducido a 100% el genoma del virus en ninguno de los CoV encontrados en murciélagos?

Para cubrir una respuesta definitiva a estas preguntas necesitamos más estudios virológicos y genómicos además de la colaboración del gobierno chino. Este aspecto fundamental no se ha producido de momento en toda la evolución de la pandemia y no parece que se vaya a producir.

En cualquier caso, de todo lo expuesto se extraen dos conclusiones. La primera: es fundamental mantener el respeto a la naturaleza y es posible que, si no controlamos, en las cadenas alimentarias sigan llegando nuevos agentes infecciosos que pasen del animal al ser humano. La segunda: son muy importantes los controles en los laboratorios de alta seguridad y cualquier estudio de investigación debe estar sometido a los principios éticos de la práctica médica.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18:1421–4, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830> [Consultado 14 Abr 2020].
- Weiss SR, Leibowitz JL. *Coronavirus pathogenesis*. *Adv Virus Res*. 2011;81:85–164.
- World Health Organization Summary of Probable SARS Cases With Onset of Illness From 1 November 2002 to 31 July 2003. 2020. [Consultado 4 dic. 2022]. Disponible en: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
- World Health Organization Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). 2020. [Consultado 4 dic. 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
- Lau SKP, Fan RYY, Luk HKH, Zhu L, Fung J, Li K.S.M., et al. Replication of MERS and SARS coronaviruses in bat cells offers insights to their ancestral origins. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7:209.
- Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:528–45.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33.
- Dwyer DE. The Origins of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44:3–7.
- Potential Risks and Benefits of Gain-of-Function Research: Summary of a Workshop. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Apr 13. 3, Gain-of-Function Research: Background and Alternatives. [Consultado abr. 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285579/>.
- Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med*. 2015;21:1508–13.
- Bloom JD, Chan YA, Baric RS, Bjorkman PJ, Cobey S, Deverman BE, et al. Investigate the origins of COVID-19. *Science*. 2021;372:694.
- Kortepeter MG, Dierberg K, Shenoy ES, Cieslak TJ, Medical Countermeasures Working Group of the National Ebola Training and Education Center's (NETEC) Special Pathogens Research Network (SPRN). Marburg virus disease: A summary for clinicians. *Int J Infect Dis*. 2020;99:233–42.
- Rozo M, Gronvall GK. The Reemergent 1977 H1N1 Strain and the Gain-of-Function Debate. *mBio*. 2015;6:e01013–1015.
- Worobey M. Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan. *Science*. 2021;374:1202–4.
- The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. [Consultado abril 2023]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abp87>.
- Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 2021;184:4848–56.